

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SZPICBERG Daniel

Né le 28 Juin 1907, à Niemce (Pologne)

Sur l'emploi des solutions d'hyposulfite de soude
comme solvant du novarsénobenzol dans le traitement
de la Syphilis

*Travail du service de M. le Docteur P. RAVAUT
(Hôpital Saint-Louis)*

Président : M. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS — PARIS (V°)

1934

ANNÉE 1934

N°.....

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SZPICBERG Daniel

Né le 28 Juin 1907, à Niemce (Pologne)

Sur l'emploi des solutions d'hyposulfite de soude
comme solvant du novarsénobenzol dans le traitement
de la Syphilis

*Travail du service de M. le Docteur P. RAVAUT
(Hôpital Saint-Louis)*

Président : M. GOUGEROT, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS — PARIS (V^e)

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LCEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	LÉON BERNARD.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	OLIVIER.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	BENARD HENRI.
Pathologie médicale	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale	BROCO.
Pathologie chirurgicale	BOULIN.
Pathologie médicale	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Physiologie	GAYET.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HAGUENEAU.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale	TROKSIER.
Pathologie médicale	TURPIN.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Stomatologie	FREY.
Éducation physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*En témoignage d'affection et
de vive reconnaissance.*

A MON PERE

A MES FRERES

A MES SŒURS

A MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE,
M. le Professeur GOUGEROT,
Officier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Clinique de Dermatologie
et Syphiligraphie,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Président de la Société de Prophylaxie sanitaire
et morale.

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage de gratitude et de
respect.

*A M. le Docteur P. RAVAUT,
Officier de la Légion d'Honneur,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de Médecine,
Vice-Président de la Société Française
de Dermatologie et de Syphiligraphie,*

*A qui nous devons le sujet
de cette thèse, et qui nous en
a facilité l'exécution.*

*Nous lui exprimons nos sen-
timents de respectueuse admi-
ration et de notre grand dé-
vouement.*

**A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS**

A. M. le Docteur Marcel FERRAND,

En témoignage de vive reconnaissance.

**A MM. les Docteurs BOCAGE et RICHON,
Médecins-assistants de l'Hôpital Saint-Louis,**

*Qui ont bien voulu nous aider
dans nos statistiques, en témoignage de notre reconnaissance.*

INTRODUCTION

Les accidents observés au cours du traitement antisyphilitique par les arsénobenzènes ont amené M. Ravaut à en rechercher les causes. Dès 1911, il fait connaître le rôle de l'anaphylaxie dans la genèse de certains accidents. En 1920, paraît son article essentiel sur l'importance des traitements internes en dermatologie dans lequel il dit notamment : « Recherchant « expérimentalement les causes susceptibles d'augmenter la toxicité des arsénobenzols, j'ai pu constater « que les phénomènes d'oxydation jouaient un rôle des « plus importants. »

Pour remédier à ces phénomènes d'oxydation, il avait proposé l'emploi d'un réducteur qui lui semblait actif et maniable, l'hyposulfite de soude, en même temps qu'il signalait les bons effets obtenus par cette substance dans le traitement des érythrodermies post-arsénobenzoliques.

En 1923 et 1926, il rapportait, avec Rabeau, deux cas de guérison par l'hyposulfite de soude : d'un érysipèle chronique récidivant de la jambe, datant de deux ans,

et d'une dermite érysipélateuse de la joue, récidivant depuis quatre ans.

Par la suite, de bons résultats ont été obtenus par l'hyposulfite de soude, dans un grand nombre d'affections : eczéma, psoriasis, œdème de Quincke, prurit, etc...

Depuis 1920, l'hyposulfite de soude a servi de solvant à des injections de novarsénobenzol et, en présence des excellents résultats obtenus, M. Ravaut, à partir du 1^{er} mars 1929, l'a introduit d'une manière systématique pour toutes les injections de novar faites dans le dispensaire antisyphilitique et à la consultation du soir, annexés à son service de l'hôpital Saint-Louis.

Les résultats de 5 années d'emploi de cette substance chez 3.800 malades sont exposés dans les thèses de Dhaussy, de Talon et celle que nous entreprenons.

Nous essaierons d'abord de donner quelques aperçus sur la pathogénie des accidents, sur l'action de l'hyposulfite de soude dans les accidents post-arsénobenzoïques, ensuite nous décrirons quelques substances employées avant l'hyposulfite de soude et nous terminerons en comparant notre statistique personnelle aux statistiques antérieures de Dhaussy et de Talon.

Les travaux sur l'hyposulfite de soude sont très nombreux; nous ne pouvons pas les exposer tous, nous nous bornerons donc à citer les plus importants.

LES ACCIDENTS DES ARSENOBENZÈNES

On a invoqué diverses pathogénies des accidents dûs aux arsénobenzènes, ce sont : l'hypoalcalinité des solutions ou des humeurs, le choc anaphylactique ou colloïdoclasique, l'insuffisance d'élimination par déficience hépatique, une idiosyncrasie que certains rattachent à cette dernière, et l'oxydation des arsénobenzènes.

Nous verrons que, dans chacun de ces cas, l'hypo-sulfite de soude agit d'une manière toujours efficace aussi bien du point de vue théorique que du point de vue expérimental et clinique.

HYPOALCALINITE. — Milian pensait que les accidents observés avec les arsénobenzènes peuvent avoir deux origines, soit l'insuffisance d'alcalinité des solutions employées, soit l'hypoalcalinité des humeurs de certains malades; il s'appuyait sur le fait que l'injection des solutions hypoalcalines aux lapins qui ont une forte alcalinité humorale, ne provoquait aucun accident. Ces idées étaient une confirmation de celles de Leredde, qui a incriminé l'hypoalcalinité des solutions des arséno-

benzènes dans la genèse des accidents observés, accidents qui ne disparaissaient que dès qu'on avait ajouté une quantité de soude suffisante pour alcaliniser les solutions du 606.

Vernes a établi que l'hypoalcalinité des solutions est la cause des accidents et Jeanselme et Touraine ont remarqué que les accidents immédiats sont plus fréquents avec les solutions acides qu'avec les solutions neutres. Ravaut et Gennerich ont pensé que l'anaphylaxie est à l'origine de ces accidents, et que l'alcalinisation fait rétrocéder ces accidents en faisant rétrocéder l'état d'anaphylaxie.

CHOC ANAPHYLACTIQUE OU COLLOIDOCLASIQUE. — En février 1911, M. Ravaut avait signalé des accidents avec les arsénobenzènes, comme les phénomènes congestifs, les phénomènes nerveux, érythèmes, urticaire, qu'il rattachait au choc anaphylactique. Ces idées furent partagées par P. Tissier, Wechselmann, Hoffman et Jaffé, Fisher, Kannengiesser. Les arsénobenzènes joueraient dans l'organisme un rôle d'antigène.

Ravaut, dans son livre « Syphilis, Paludisme, Amibiase », cite un exemple de cette anaphylaxie, où un malade, 2 ans après une érythrodermie grave, présenta une éruption intense à la suite d'une injection de 2 cgr. de 606. Boutelier cite un cas analogue, où on pouvait à volonté faire réapparaître une érythrodermie en injectant de faibles doses de novar. Raynaud, Montpellier et Lacroix rapportent un cas de même ordre, ces phénomènes persistant 6 ans après une érythro-

dermie. Gougerot et Blamontier ont fait la preuve de cette anaphylaxie au novar, en désensibilisant les malades intolérants par des petites doses, d'abord par la voie buccale, puis par la voie sous-cutanée; une autre preuve clinique est l'action antianaphylactique de l'adrénaline, qui est très efficace en injections sous-cutanées comme préventif ou curatif des crises nitroïdes.

Danysz, Lumière et Téhoueyres attribuent les accidents à l'anaphylaxie, due elle-même à la floculation sérique par formation des flocculats colloïdaux. Melamet a observé que l'intensité de la floculation varie avec la réaction des solutions employées, et devient très forte avec les solutions acides.

De nombreux auteurs comme Zunz et La Barre-Bigwood, Cognaux et Colard, Blum, Delaville et Van Cauhaert, Mendeleef, Cluzet, Dautreband et Spehl, cités par Talon, ont constaté une baisse de l'alcalinité au cours de l'anaphylaxie. Pomaret pense que les arsénobenzènes forment des précipités dans le sérum par leur fonction phénolique. Pour Lumière, le prurit est dû à la floculation intra-vasculaire, et l'injection d'un flocculat provoque le prurit. L'érythrodermie post-arsénobenzolique est d'ailleurs très souvent précédée du prurit.

INSUFFISANCE D'ORGANES D'ELIMINATION. —

A l'origine d'un certain nombre d'accidents observés, on a invoqué l'idiosyncrasie, une sensibilité spéciale de certains sujets envers les composés arsenicaux, l'intervention du facteur terrain. En effet, on s'aperçoit que

certaines sujets tolèrent des fortes doses prolongées, sans jamais présenter des accidents, tandis que d'autres en présentent à chaque injection, non seulement de la même préparation, mais, même si on remplace le novar par l'acétylarsan, ou le sulfarsénol, ou le gallyl, etc...

Cette sensibilité se montre le plus souvent dès le début du traitement, ou bien elle peut être acquise et consécutive alors soit à des lésions d'organes de transformation (*foie, rate, capsules surrénales*), soit d'organes d'élimination (*foie, rein, peau*); de cette manière se crée une accumulation du poison dans l'organisme et une hypersensibilité.

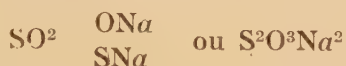
Gaté, Thiers et Cuilleret concluent d'une douzaine d'observations qu'il est impossible de séparer les accidents toxiques des accidents d'anaphylaxie et d'hypersensibilité. Les accidents précoces seraient d'origine anaphylactique, mais celle-ci intervient souvent aussi dans les accidents tardifs.

TOXICITE DE L'ARSENIC. — Certains accidents comme l'ictère, les lésions rénales sont dus à des phénomènes de lésions cellulaires par la toxicité de l'arsenic.

LES PHENOMENES D'OXYDATION. — Ces phénomènes ont été mis en évidence en 1920, par M. Ravaut. C'est en recherchant expérimentalement les causes susceptibles d'augmenter la toxicité des arsénobenzols qu'il a pu constater que les phénomènes d'oxydation jouaient un rôle très important.

L'HYPOSULFITE DE SOUDE

L'hyposulfite de soude ou thiosulfate de soude est un sel sodique de l'acide hyposulfureux $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$. Sa formule développée sera donc



PROPRIETES PHYSIQUES. — C'est un corps cristallisé, très déliquescent, de saveur amère et salée. Soluble en toutes proportions dans l'eau, il est insoluble dans l'alcool. Cristallisé avec 10 molécules d'eau. Très instable à la chaleur, se décompose vers 110° avec mise en liberté de l'anhydride sulfurique.

PROPRIETES CHIMIQUES. — C'est un puissant réducteur, propriété employée dans la photographie. Dans l'ordre d'activité réductrice croissante, Darier et Jadassohn classent les produits suivants : sels mercuriels, résorcine, soufre et sulfureux, goudrons, acide pyrogallique et chrysarobine. On s'en sert aussi comme décolorant du permanganate de potasse et de la teinture d'iode.

MODES D'EMPLOI. — C'est un corps peu toxique et les malades recevant des fortes quantités allant jusqu'à 150 grammes, comme dans le traitement du psoriasis, ne présentent aucun accident.

Il est employé aussi dans les intoxications médicamenteuses par les substances métalliques à poids atomique élevé comme arsenic, mercure, iode, chrysalbine, acétate de thallium, oxyde de carbone, permanganate de potasse et sublimé.

Par la voie buccale. — Sous forme de potion, solution ou en cachets, aux doses variant entre 2 à 12 grammes par jour. Malgré l'absence de toxicité, on conseille de commencer par des faibles doses pour tâter la susceptibilité du malade.

Les accidents sont peu importants, diarrhée due à l'action légèrement purgative, surtout si on dépasse la dose de 5 grammes par jour, éructation d'odeur sulfureuse, troubles gastriques rares.

Voie sous-cutanée. — A rejeter. Les injections sont douloureuses; on a noté la possibilité des abcès et des foyers de sphacèle.

Voie intra-veineuse. — Une des meilleures, souvent utilisée concurremment avec la voie buccale. On se sert de solutions à 10 ou 20 ‰ stérilisées par tyndallisation au-dessous de 105°; à cause de la possibilité d'altération, il est préférable de se servir des solutions fraîchement préparées. Il est recommandé de ne pas se servir des solutions présentant un louche ou une opacité.

On n'observe jamais consécutivement à l'administration de l'hyposulfite de soude, ni de l'albumine, ni des

pigments biliaires dans l'urine. Quelquefois on note un frisson 10 à 20 minutes après l'injection, le malade présente un frisson unique, solennel, rappelant celui de la pneumonie ou du choc hémoclasique (Missirliu). D'autres fois on note une légère céphalée après la première injection ou une saveur sulfureuse. Missirliu a noté aussi 3 ou 4 fois l'apparition d'une dermite légère, rappelant la dermite soufrée.

F. Gaté, Cuilleret et P. Tiran, dans une communication de 4 observations divisent les accidents en immédiats, caractérisés par des douleurs violentes dans le membre du côté de l'injection, et en tardifs, caractérisés par un choc intense survenant une heure et demie après l'injection, mais ils ajoutent que ces accidents sont exceptionnels.

Ces incidents doivent faire penser à une altération de la solution d'hyposulfite soit par une stérilisation défectueuse, soit par d'autres facteurs, et en effet, très souvent dans ces cas, on pouvait constater que la solution employée était opalescente; on les évitera donc sûrement en rejetant les solutions qui présentent un louche quelconque.

MODE D'ACTION

DANS LES ACCIDENTS DUS AUX ARSENOBENZÈNES

Action réductrice

Propriété dont on se sert pour empêcher l'altération des arsénobenzènes par les phénomènes d'oxydation et introduits en thérapeutique en 1920 par M. Ravaut.

L'hyposulfite agit par son soufre non oxydé, et Berthier notait que les hyposulfites agissent aussi rapide-

ment que les sulfures. M. Ravaut a obtenu avec ce produit des résultats remarquables dans le traitement des érythrodermies post-arsénobenzoliques.

**Alcalinisant des humeurs et des solutions employées,
désensibilisant, modificateur du milieu sanguin,
dispersant des flocculats**

Leredde, Milian, Vernes et de nombreux auteurs ont noté que les accidents sont dus à l'acidité des solutions employées, et pour lutter contre cette acidité, Lumière, Kapuscinski, Ravaut ont conseillé l'hyposulfite de soude, comme alcalinisant. Cette acidité serait la cause de la floculation que de nombreux auteurs ont observée dans les accidents anaphylactiques; et certains accidents des arsénobenzènes, comme les crises nitritoïdes par exemple, rappellent à tous les points de vue, le choc anaphylactique. L'hyposulfite de soude étant un sel basique ($pH = 7.5$) est indiqué au titre d'alcalinisant.

Lumière, Téhoueyres ont montré expérimentalement que les hyposulfites alcalins agissent comme dispersant les colloïdes, empêchant leur floculation, et protègent ainsi contre le choc anaphylactique.

Danysz pense que la solubilisation des flocculats est due à l'élément soufre, et Missirliu note que les dermatose, dont l'éclosion semblait directement liée à la sensibilisation de l'organisme par un antigène, disparaissaient rapidement sous l'influence de l'hyposulfite de soude.

Kabelik, dans ses expériences sur les cobayes sensibilisés par une injection préparante du sérum humain ou

bovin, rendait les injections déchainantes inopérantes par une injection préalable d'hyposulfite de soude. Cette anti-anaphylaxie présente un maximum après 24 heures et persiste 4 jours. Il pense à des modifications humorales, car 2 cc. de sérum d'un animal ayant reçu de l'hyposulfite (quoique à l'examen de ce sérum on n'ait pas trouvé de trace de cette substance) injectés à un autre cobaye sensibilisé, le protège contre une injection déchainante. Donc des faits expérimentaux et cliniques prouvent l'action favorable, anti-anaphylactique, désensibilisante et modificatrice de l'hyposulfite de soude.

Action éliminatrice

Depuis longtemps on avait noté l'influence favorable des cures hydrominérales sulfureuses sur l'action des antisypilitiques.

Gougerot a vu plusieurs syphilitiques graves intolérants à l'arsenic, le supporter très bien après une cure sulfureuse.

De même Boutelier à Uriage, Flurin à Caunterets et Salles à Luchon.

L'arsenic agit surtout par les troubles hépatiques qu'il provoque et les recherches de Lœper, Decourt, Ollivier, Tonnet, Lesure et Garcin ont montré dans les affections hépatiques et des surrénales une diminution du soufre oxydé et une augmentation du soufre neutre. Riebs s'est demandé si les accidents observés à la suite d'injections répétées ou trop rapprochées du 606, ne sont pas dus à l'accumulation de ce produit.

Beinhauer et Pittsburg, Lematte, ont remarqué, con-

sécutivement à l'emploi de l'hyposulfite, une augmentation de l'excrétion de l'arsenic dans les urines.

Binet, Verne et Arnaudet voient sous l'influence de l'hyposulfite de soude, une augmentation du glutathion hépatique et des corps à fonction sulfhydrile. Filliol, de même, a noté son action favorable dans les insuffisances hépatiques. Lebduska, Kabelik ont noté une stimulation des fonctions éliminatrices de l'organisme, une chasse biliaire et une puissante action diurétique de l'hyposulfite de soude. Caujolle rapporte une expérience dans laquelle, sous l'influence de l'hyposulfite de soude, le débit urinaire a augmenté dans des proportions considérables. Obréga et Carniol ont noté l'élimination des arsenicaux par la bile et par l'urine.

L'hyposulfite de soude, en favorisant l'élimination de l'arsenic, prévient efficacement les accidents toxiques et augmente la tolérance de l'organisme pour les fortes doses.

Rôle de l'élément soufre

Le soufre agit d'abord par le mécanisme de stimulation des fonctions cellulaires.

Beinhauer et Pittsburg pensent que l'hyposulfite de soude agit par l'ion soufre en formant avec les atomes toxiques des sulfures non toxiques. Vœgtlin, Johnson et Dyer croient que sous l'influence de l'hyposulfite de soude, les atomes des métaux lourds se transforment en sulfites solubles, non toxiques. Grœhl et Myers, cités par Beinhauer, Jacob et Pittsburg, ont pensé que l'arsenic agit sur le système nerveux autonome, dont l'atteinte

entraîne une disparition du contrôle nerveux des cellules du foie et de la peau, ce qui conduit à un apport trop grand d'arsenic dans ces cellules, leur lésion et leur incapacité d'excréter cette substance en quantité suffisante. Juster a insisté sur le facteur sympathique de la crise nitritoïde.

Osborne par une étude microscopique a constaté que les dépôts d'arsenic dans la peau, au cours des érythrodermies arsénobenzoliques, diminuaient rapidement sous l'influence des injections intra-veineuses d'hypo-sulfite de soude. Une autre preuve de l'action favorable du soufre sur les accidents des arsénobenzènes est la moindre toxicité du sulfarsénol.

Cette action de l'hyposulfite de soude est aussi favorable sur les poisons métalliques à poids atomique élevé comme le mercure, le bismuth, l'or, le thallium, il est donc indiqué comme préventif et curatif des accidents toxiques provoqués par ces substances et en particulier, pour les arsénobenzènes.

Action de l'hyposulfite de soude sur les arsénobenzols

Beinhauer et Jacob se sont demandé si l'hyposulfite de soude n'abaisse pas la valeur thérapeutique des arsénobenzols, et Myers pense qu'il n'a aucun effet secondaire sur l'action de ce médicament. M. Ravaut, au contraire, pense que l'action de l'hyposulfite doit être favorable et, en effet, l'hyposulfite fait disparaître les réactions de Wassermann irréductibles.

L'hyposulfite agit-il indirectement en rendant l'organisme plus résistant, ou directement soit par une action

sur le novar, soit en rendant l'agent pathogène plus vulnérable à l'action du 914 ?...

Kritschewski et Demidowa concluent de leurs expériences sur le changement des spirochètes novar-résistants en novar-sensibles, que cette action est directe, l'hyposulfite de soude rendant les spirochètes plus vulnérables à l'action du médicament.

Citron, cité par les précédents auteurs, expérimentant sur 17 générations de trypanozomes salvarsan-résistants, obtint par l'hyposulfite de soude, leur changement en salvarsan-sensibles.

Hübschman, par les examens ultramicroscopiques, constate une disparition plus rapide des tréponèmes avec le novarsénobenzol associé à l'hyposulfite de soude, qu'avec le novar seul, et il conclut que le novar dissous dans l'hyposulfite de soude est plus actif que dissous dans l'eau distillée.

Il semble donc que l'hyposulfite de soude renforce l'action du novarsénobenzol par une action directe sur le microbe.

En résumé, quelle que soit la cause incriminée, dans l'apparition des accidents observés, l'hyposulfite de soude y remédie expérimentalement et cliniquement. Nous pouvons donc dire que c'est une médication de fond, préventive, des accidents dus aux arsénobenzols, et curative de certains d'entre eux. Dans le cas d'hypo-alcalinité des solutions employées, il agit comme alcalinisant par son $pH = 7,5$, relevant la réserve alcaline ; dans le cas du choc anaphylactique ou colloïdoclasique, il agit grâce à son alcalinité en dissolvant les flocculats ;

dans le cas d'idiosyncrasie en modifiant le terrain, en diminuant l'accumulation du poison par une élimination meilleure en atténuant la toxicité du novar par son élément soufre et par son action réparatrice sur les cellules hépatiques; enfin dans le cas d'oxydation du novar, il agit comme réducteur.

LES AUTRES SUBSTANCES EMPLOYEES AVANT L'HYPOSULFITE DE SOUDE

EAU DISTILLEE. — On a attribué une action défavorable à l'eau distillée, soit par l'excès de concentration ou de dilution des substances dissoutes, soit par la présence d'impuretés minérales provenant des appareils avec lesquels elle a été préparée (Lacapère), les sels de chaux provenant du papier filtre (Emery). Ces impuretés agiraient comme des oxydases en altérant le produit à injecter.

Nombreux sont les procédés et les substances préconisées pour éviter les accidents, nous ne citerons que trois d'entre eux qui ont donné les meilleurs résultats.

ADRENALINE. — Conseillée par Milian comme préventif et curatif des accidents immédiats, surtout des crises nitritoïdes. C'est un très bon procédé, surtout par voie sous-cutanée ou par voie intra-veineuse en cas d'accidents brutaux. Dans le service de M. Ravaut, on l'emploie contre les accidents immédiats, vomissements, frissons, crises congestives, s'ils apparaissent malgré l'emploi de l'hyposulfite de soude. Son action sur les accidents tardifs paraît peu efficace.

SOLUTIONS GLUCOSEES à 50 %. — Conseillée par Fleig pour le salvarsan, cette méthode a été abandonnée, puis reprise en 1925 par Duhot, qui croit que le glucose empêche la floculation et obtint de bons résultats.

Ravaut et Bocage ont associé l'hyposulfite de soude et le glucose dans une solution à 10 % pour éviter la sensibilité très particulière des porteurs du lupus érythémateux au novarsenobenzol, ce qui leur permet de traiter ces malades sans incidents. Cette association s'explique bien ; en effet, le glucose corrige l'action hypoglycémisante du soufre et il est réducteur comme l'hyposulfite. Mais le glucose présente des inconvénients, notamment sa facile altération.

EOSINATE DE CESIUM. — Gougerot et Bertillon ont conseillé l'emploi de ce corps en 1926, en se basant sur le fait qu'il empêche la floculation. Ils l'emploient contre les accidents immédiats : crises nitritoïdes, fièvre, vomissements, céphalée, avec de bons résultats, mais ce produit doit être très pur, sinon il est inactif. D'autre part ce produit est cher, et il est nécessaire d'employer des fortes doses ; il n'est protecteur que par sa présence, et n'a pas d'action désensibilisatrice.

Nous voyons que tous ces corps, malgré des avantages incontestables, présentent des inconvénients sérieux. L'hyposulfite de soude introduit en thérapeutique par M. Ravaut présente de multiples avantages et très peu d'inconvénients ; il est actif, maniable, peu coûteux, et on n'observe qu'exceptionnellement des incidents.

STATISTIQUES

MODE D'EMPLOI. — Les malades traités dans le service de M. Ravaut à l'Hôpital Saint-Louis reçoivent le novar dissous dans une solution d'hyposulfite de soude à 20 %, dans une proportion de 0 gr. 15 de novar pour 1 cc. de la solution pour certains malades, ou à la dose de 4 à 6 cc. de la solution, quelle que soit la quantité de novar injectée pour d'autres. En même temps que le novar, le malade reçoit une injection intra-musculaire de Quinby.

On administre le novar selon des doses croissantes, allant de 0 gr. 15 à 0 gr. 75 pour totaliser 10 à 12 injections par série; la première semaine on fait deux injections, les piqûres suivantes sont faites à un rythme d'une par semaine. Chaque série est suivie de trois semaines de repos.

STATISTIQUES. — Nous sommes en présence de quatre statistiques portant sur 12 années, de 1922 au 1^{er} janvier 1934. On peut les diviser en deux périodes: la première où les malades recevaient le novar dissous

dans l'eau distillée, de 1922 au 1^{er} mars 1929, et la deuxième dans laquelle le novar a été systématiquement dissous dans une solution d'hyposulfite de soude.

1° La statistique de Filliol, avant l'emploi de l'hyposulfite de soude, porte sur 6 ans, de 1922 à 1928, et concerne 1312 malades, chiffre ramené par Dhaussy pour les autres accidents que les ictères au nombre de 1.710 malades.

2° La statistique de Dhaussy, du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} janvier 1930, concerne 680 malades ayant reçu 8.500 piqûres.

3° Celle de Talon, du 1^{er} janvier 1930 au 1^{er} novembre 1931, dans laquelle il a relevé 1.876 sujets traités, ayant reçu 17.256 piqûres.

4° La nôtre, du 1^{er} novembre 1931 au 1^{er} janvier 1934, porte sur 1.240 malades, ayant reçu 17.830 piqûres.

Au total, le nombre des malades traités depuis 1929 par l'association de novar et d'hyposulfite de soude est de 3.796, ayant reçu 43.586 piqûres, soit 11,5 piqûres par malade.

Pour la commodité de la comparaison des différentes statistiques, nous suivrons la même classification que celle de Dhaussy et de Talon, en faisant entrer les accidents observés dans les groupes suivants :

I. Les ICTERES.

II. Les ACCIDENTS CUTANES, comprenant :

a) Les érythrodermies ; b) Erythèmes, éruptions, soit généralisées mais durant quelques

jours, soit peu étendues ou peu intenses; c) Prurit simple ou accompagné d'érythème ou d'urticaire transitoire.

III. Les INTOLERANCES, se divisant en :

a) Gros malaises, réactions violentes comprenant les grandes crises nitritroïdes, les accès fébriles intenses et troubles généraux graves immobilisant le malade pendant quelques jours;

b) Intolérances simples, sans gravité par elles-mêmes, mais dont la répétition à chaque nouvelle injection a nécessité l'arrêt du traitement novarsénobenzolique. Dans ce groupe entrent les petits troubles digestifs fonctionnels : anorexie, états nauséeux, vomissements, diarrhée, manifestations vaso-motrices, etc...

IV. Les autres syndromes graves : PURPURA.

Les ictères. — Milian, en 1911, avait observé chez 1.500 malades traités par le 606, 6 cas d'ictère, soit 0,4 %; en 1914, il notait 17 cas d'ictère chez 800 malades traités, soit par le 606, soit par le 914, ou 2,125 %.

Brodier, en 1914, chez les malades traités par le néosalvarsan, notait 20 % de cas d'ictère.

Cl. Simon et Vuillemoz, en 1920, rapportent la fréquence d'ictères à 5 %.

Cerf et Bernard, en 1922, chez des malades traités par le sulfarsénol, ont noté 2,7 % de cas d'ictères.

Plusieurs auteurs font observer que les ictères sont plus fréquents avec certaines préparations arsenicales qu'avec les autres, ainsi le novar les donnerait plus souvent que l'arsénobenzol.

Dans le service de M. Ravaut, sur 1.312 malades traités par le novar dissous dans l'eau distillée, Filliol relève 102 cas d'ictère, soit 7,71 % ou 1 ictère pour 13 malades.

Dhaussy, dans sa statistique, sur 680 malades qui recevaient le novar dissous dans une solution d'hyposulfite de soude, note 12 cas d'ictère, soit 1,76 % ou 1 cas d'ictère sur 56 malades ou 1 ictère sur 708 piqûres.

Talon, chez 1.876 sujets ayant reçu 17.256 piqûres, relève 26 cas d'ictère, soit 1,38 %, ou 1 cas d'ictère sur 72 malades, ou 1 ictère pour 663 piqûres.

En 1932, nous relevons 12 cas d'ictère, dont une femme et onze hommes, chez 828 malades, soit 1,44 %, soit 1 ictère sur 69 malades.

En 1933, sur 412 malades, nous relevons 8 cas d'ictère, dont 3 femmes et 5 hommes, soit 1,91 %, ou 1 cas d'ictère sur 51 malades.

L'ictère est survenue 5 fois avant la 10^e piqûre, dont une fois après la 2^e, une fois après la 4^e, une fois après la 7^e, deux fois après la 9^e, 9 fois avant la 20^e piqûre, 4 fois avant la 30^e et 2 fois avant la 40^e.

Du 1^{er} novembre 1931 au 1^{er} janvier 1934, sur 1.240 malades, ayant reçu 17.830 piqûres, nous relevons 20

cas d'ictère, soit 1,61 %, soit 1 cas sur 62 malades, ou un ictère pour 891 piqûres. Nous remarquons une plus grande fréquence d'ictères entre la 10^e et la 20^e piqûre.

Nous voyons aussi une plus grande fréquence d'ictères chez l'homme que chez la femme, en effet tandis que pour 814 hommes, nous observons 16 cas d'ictère, soit 1,96 %, ou un ictère pour 51 malades, chez 426 femmes, on note 4 cas d'ictère, soit 0,94 %, ou un ictère pour 106 malades ; donc la fréquence est deux fois moindre chez la femme que chez l'homme.

Si nous additionnons les résultats de trois dernières statistiques, sur 3.796 sujets, ayant reçu 43.586 piqûres, nous notons 58 cas d'ictère, soit 1,5 %, ou un ictère pour 65 malades, ou un ictère sur 751 piqûres. De cette partie des statistiques, deux faits se dégagent, d'abord le parallélisme entre les chiffres de Dhaussy, de Talon et les nôtres, et d'autre part, par comparaison avec les résultats obtenus par Filliol, la diminution de la fréquence d'ictères.

En effet, depuis l'application de la méthode conseillée par M. Ravaut, la fréquence d'ictères de 7,71 % est tombée à 1,5 %, il résulte donc que par l'emploi de l'hyposulfite de soude on observe 5 fois moins d'ictères qu'avec l'eau distillée.

Les érythrodermies. — Avant l'emploi de l'hyposulfite de soude, Dhaussy, sur 1.710 malades, relève 8 érythrodermies, soit 0,467 % ou une érythrodermie pour 213 malades.

Depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude, du 1^{er} mars

1929 au 1^{er} janvier 1930, Dhaussy a relevé 2 érythrodermies sur 680 malades ayant reçu 8.500 piqûres, soit 0,294 %, ou une érythrodermie sur 340 malades, ou une érythrodermie pour 4.250 piqûres.

Talon, sur 1.876 malades ayant reçu 17.256 piqûres, note 4 érythrodermies, soit 0,21 %, ou une érythrodermie sur 469 malades, ou une érythrodermie sur 4.314 piqûres.

Sur 1.240 malades ayant reçu 17.830 piqûres, nous notons 2 cas d'érythrodermie, soit 0,16 %, soit une érythrodermie sur 8,915 piqûres.

Depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude chez 3.796 malades ayant reçu 43.586 piqûres, on relève 8 cas d'érythrodermie, soit 0,21 %, ou une érythrodermie pour 479 malades, ou une érythrodermie pour 5.448 piqûres.

Tandis que Dhaussy, avant l'emploi de l'hyposulfite de soude, notait 0,46 % d'érythrodermies par rapport au nombre des malades, soit une érythrodermie pour 213 malades, depuis le 1^{er} mars 1929, nous relevons seulement 0,21 % des cas, soit une érythrodermie pour 479 malades, donc deux fois moins.

Les érythèmes. — De 1922 à 1928, Dhaussy a trouvé 42 cas d'érythème sur 1.710 malades, soit 2,4 %, ou un érythème sur 41 malades.

Depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude, Dhaussy relève, du 1^{er} mars au 1^{er} janvier 1930, 11 érythèmes chez 680 malades, soit 1,6 %, ou un érythème sur 61 malades, ou un érythème sur 773 piqûres.

Talon note 16 érythèmes sur 1.876 malades ayant reçu

17.256 piqûres, soit 0,85 %, ou un érythème sur 117 malades, ou un érythème sur 1.078 piqûres.

En 1932, nous relevons 10 érythèmes sur 828 malades, soit 1,09 %, ou un érythème sur 83 malades.

En 1933, nous notons 6 érythèmes sur 412 malades, soit 1,45 %, soit un érythème sur 69 malades.

Du 1^{er} novembre 1931 au 1^{er} janvier 1934, sur 1.240 malades ayant reçu 17.830 piqûres, nous observons 16 érythèmes, soit 1,29 %, ou un érythème pour 78 malades, ou un érythème pour 1.114 piqûres.

Depuis le 1^{er} mars 1929 jusqu'au 1^{er} janvier 1934, c'est-à-dire depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude, on note 43 érythèmes sur 3.796 malades ayant reçu 43.586 piqûres, soit 1,1 %, ou un érythème pour 87 malades, ou un érythème pour 1.013 piqûres.

L'emploi de l'hyposulfite de soude a diminué aussi la fréquence des érythèmes, et tandis qu'avant le 1^{er} mars 1929 on note 2,4 % d'érythèmes, ou un érythème pour 41 malades, depuis cette date nous relevons le chiffre de 1,1 % ou un érythème pour 87 malades, on observe donc deux fois moins d'érythèmes.

Le prurit. — Avant l'emploi de l'hyposulfite de soude, pour les années de 1922 à 1928, Dhaussy relève 24 cas de prurit pour 1.710 malades, soit 1,4 %, soit un cas de prurit pour 71 malades.

Du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} janvier 1930, Dhaussy note 4 cas de prurit sur 680 malades, ayant reçu 8.500 injections, soit 0,58 %, ou un prurit sur 170 malades, ou un prurit pour 2.125 piqûres.

Talon trouve, sur 1.876 malades, un cas de prurit, soit 0,05 %.

Du 1^{er} novembre 1931 au 1^{er} janvier 1932, nous trouvons un cas de prurit pour 212 malades, ayant reçu 796 piqûres, soit 0,47 %.

Du 1^{er} janvier 1932 au 1^{er} janvier 1933, nous relevons 4 cas de prurit pour 616 malades, ayant reçu 9.157 piqûres, soit 0,65 %, ou un prurit pour 154 malades, ou un prurit sur 2.289 piqûres.

Du 1^{er} janvier 1933 au 1^{er} janvier 1934, nous notons 2 cas de prurit pour 412 malades, ayant reçu 7.877 piqûres, soit 0,48 %, soit un prurit pour 206 malades, ou un prurit pour 3.938 piqûres. —

Notre statistique sur 1.240 malades, ayant reçu 17.830 piqûres, montre 7 cas de prurit, soit 0,56 %, soit un prurit pour 177 malades ou un prurit pour 2.547 piqûres.

Dans la statistique globale du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} janvier 1934, on note 12 cas de prurit sur 3.796 malades, ayant reçu 43.586 piqûres, soit 0,31 %, ou un prurit pour 316 malades, ou un prurit pour 3.632 piqûres.

Tandis que pour la période avant l'emploi de l'hypo-sulfite de soude, Dhaussy relève 1,4 % de prurit ou un prurit pour 71 malades, depuis qu'on se sert de ce produit, nous trouvons 0,31 % de cas de prurit, ou un prurit pour 316 malades; donc, grâce à l'emploi de l'hypo-sulfite de soude comme solvant, nous trouvons quatre fois moins de prurits.

Gros malaises. — Dhaussy, pour la période de 1922 à 1928, rapporte 95 cas de gros malaises, pour 1.710 ma-

malades, soit 5,5 %, ou un gros malaise pour 18 malades.

Du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} janvier 1930, Dhaussy relève 36 gros malaises pour 680 malades, ayant reçu 8.500 piqûres, soit 5,3 %, ou un gros malaise pour 19 malades, ou un cas pour 236 piqûres.

Talon, sur 1.876 malades, ayant reçu 17.526 piqûres, relève 16 cas de gros malaises, dont 11 crises nitritoïdes, dont 0,69 %, ou un gros malaise pour 117 malades, ou un cas pour 1.078 piqûres.

En 1932, nous notons 19 cas de gros malaises, dont 4 cas de crise nitritoïde, soit 2,29 ‰ de gros malaises ou un cas pour 43 malades.

En 1933, sur 412 malades, nous relevons 9 cas de gros malaises, soit 2,18 %, ou un cas pour 46 malades; nous n'avons pas observé de crises nitritoïdes.

Du 1^{er} novembre 1931 au 1^{er} janvier 1934, nous trouvons 28 gros malaises chez 1.240 malades, ayant reçu 17.830 piqûres, soit 2,2 ‰, ou un cas pour 44 malades, ou un gros malaise pour 637 piqûres.

Si nous voulions comparer les trois statistiques, celles de Dhaussy, de Talon et la nôtre, nous serions étonnés de la différence entre les chiffres obtenus pour les gros malaises : 5,3 % — 0,69 % et 2,2 %. Mais, si on se rappelle le polymorphisme des malaises observés et la difficulté de leur classification en groupes précis, nous nous expliquerons plus facilement les différences entre les résultats obtenus dans le même service, pour la même méthode qui n'a pas varié depuis 1929.

Pour rendre le résultat plus clair, nous ferons à la fin

de cette statistique le total des intolérances simples et des gros malaises.

Nous n'avons pas observé de crises nitritoïdes en 1933, mais seulement en 1932, à la consultation du soir. Parallèlement à ces crises nitritoïdes, nous avons relevé à la consultation du soir et dans la même série un cas de grosses hémorragies buccales, nasales et vésicales.

Depuis 1929, jusqu'au 1^{er} janvier 1934, sur 3.796 malades ayant reçu 43.586 piqûres, on note 80 cas de gros malaises, soit 2,1 %, ou un gros malaise pour 47 malades, ou un cas pour 546 piqûres.

Donc, l'emploi de l'hyposulfite de soude a abaissé le nombre des gros malaises de 5,5 % à 2,1 %, soit de près de 60 %.

Les intolérances simples. — Avant l'emploi de l'hyposulfite de soude, Dhaussy a relevé 200 cas d'intolérance simple pour 1.710 malades, soit 11,7 %, ou une intolérance simple pour 8,5 malades.

Du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} janvier 1930, Dhaussy a noté 24 cas d'intolérance simple sur 680 malades ayant reçu 8.500 piqûres, soit 3,5 %, ou un cas sur 28 malades, ou un cas pour 354 piqûres.

Talon, sur 1.876 malades ayant reçu 17.256 piqûres, relève 137 cas d'intolérance simple, soit 7,3 %, soit un cas pour 14 malades, ou un cas pour 125 piqûres.

Nous relevons, sur 1.240 malades ayant reçu 17.830 piqûres, 127 cas d'intolérance simple, soit 10,2 %, soit un cas pour presque 10 malades, ou un cas pour 140 piqûres.

Pendant les cinq années de l'emploi de l'hyposulfite de soude, nos statistiques, sur 3.796 malades, montrent 288 cas d'intolérance simple, soit 7,6 %, ou un cas pour 13 malades.

Donc, ici aussi l'hyposulfite de soude a abaissé la fréquence d'accidents de 11,7 % à 7,6 %, donc dans une proportion moindre que pour les autres accidents.

Si nous comparions les gros malaises et les intolérances simples dans les trois statistiques, nous verrions que la différence notée à propos de gros malaises se trouve compensée dans les intolérances simples.

	Fillioi	Dhaussy	Talon	Nous
Gros malaises	5,5 %	5,3 %	0,69 %	2,2 %
Intolérances simples.	11,7 %	3,5 %	7,3 %	10,2 %

Pour se rendre compte de la fréquence des intolérances observées, nous avons décidé de faire le total d'intolérances simples et de gros malaises.

De 1922 à 1928, sur 1.710 malades, on note 295 accidents, comprenant les gros malaises et les intolérances simples, soit 17,2 %, ou un cas sur 5,8 malades.

Dhaussy, sur 680 malades, a relevé 60 cas d'intolérance simple et de gros malaise, soit 8,8 %, ou un cas pour 11,3 malades.

Talon, chez 1.876 malades, relève 153 cas, soit 8,10 %, ou un cas pour 12,2 malades; nous avons trouvé 155 cas chez 1.240 malades, soit 12,5 %, ou un cas sur 8 malades.

Depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude, sur 3.796 malades, nous relevons 368 cas d'intolérance simple et

de gros maïaise, soit 9,9 %, ou un cas sur 10,3 malades; donc, par rapport aux années où on dissolvait le noyar dans l'eau distillée, une diminution de 17,2 % à 9,9 %, soit presque deux fois moins d'accidents.

Le total d'accidents observés se répartit de la manière suivante :

Avant 1929, sur 1.710 malades, on trouve 502 accidents, soit 29,3 %, ou un accident pour 3,4 malades.

Dhaussy, sur 680 malades, relève 89 accidents, soit 13 %, ou un accident pour 7,6 malades.

Talon, sur 1.876 malades, relève 200 accidents, soit 10,6 %, ou un cas pour 9,3 malades.

Sur 1.240 malades, nous relevons 200 accidents, soit 16,1 %, ou un cas pour 6,2 malades.

Depuis l'emploi de l'hyposulfite de soude, sur 3.796 malades, on relève 489 accidents, soit 12,9 %, ou un accident pour 7,7 malades.

Nous voyons donc que l'emploi de l'hyposulfite de soude comme solvant du 914, a fait tomber le pourcentage d'accidents de 29,3 à 12,9, soit une diminution de 55 %.

Reprenons dans un tableau d'ensemble les résultats obtenus avant et après l'emploi de l'hyposulfite de soude; ce tableau a déjà été dressé par MM. Richon et Bocage, nous en changerons l'ordre pour suivre celui adopté par nous au cours de cet exposé.

Première période, de 1922 à 1928

Le novar en solution dans l'eau distillée.

Accidents observés —	Nombre d'acci- dents pour les 1.710 sujets traités	Proportion d'acci- dents pour les 100 sujets traités
Ictères	133	7,7
Erythrodermies	8	0,46
Erythèmes	42	2,4
Prurit	24	1,4
Gros malaises	95	5,5
Intolérances simples..	200	11,7
Purpura	0	0
TOTAL GENERAL..	502	29,3

Deuxième Période, du 1^{er} mars 1929 au 1^{er} Janvier 1934

Le novar dissout dans une solution d'hyposulfite de soude.

Accidents observés —	Nombre d'acci- dents pour les 3.796 sujets traités	Proportion d'acci- dents pour les 100 sujets traités
Ictères	58	1,5
Erythrodermies	8	0,2
Erythèmes	43	1,1
Prurit	12	0,3
Gros malaises	80	2,1
Intolérances simples..	288	7,6
Purpura	2	0,02
TOTAL GENERAL..	491	12,9

Nous remarquerons que MM. Bocage et Richon rapportent deux cas de purpura, dont un mortel.

En résumé, les accidents les plus influencés sont les

ictères (5 fois moins) et les prurits (4 fois moins), les autres accidents sont moins influencés (2 fois moins d'accidents). Les intolérances simples sont les moins influencées, quoique favorablement. Les érythrodermies sont deux fois moins fréquentes.

Ces chiffres de cinq années d'emploi systématique de l'hyposulfite de soude comme solvant de novarsénobenzol justifient l'usage qu'on fait de cette substance. D'ailleurs les accidents qui apparaissent, loin de la contre-indiquer, la réclament comme traitement curatif ; surtout les érythrodermies, les prurits et les ictères. Les érythrodermies guérissent rapidement sous l'influence de l'hyposulfite de soude et M. Ravaut traite les ictères para-thérapeutiques par l'hyposulfite de soude et l'extrait hépatique.

Résultats obtenus par d'autres auteurs

Franckel a essayé l'hyposulfite de soude chez des malades qui, malgré l'administration d'adrénaline, présentaient constamment des réactions, et il a obtenu des résultats contradictoires, bons chez certains malades, nuls chez les autres.

Hübschman, de ses expériences sur des lapins, conclut que l'animal tolère des doses de novar plus élevées que normalement, quand celui-ci est dissous dans l'hyposulfite de soude, et en clinique, il a obtenu d'excellents résultats chez des malades intolérants.

CONCLUSIONS

1° Expérimentalement, l'hyposulfite de soude atténue la production de certains des phénomènes incriminés dans les accidents dûs aux arsénobenzols.

M. Ravaut a constaté en 1920, que l'hyposulfite de soude agit comme réducteur dans les altérations des arsénobenzols, par les phénomènes d'oxydation.

2° L'hyposulfite de soude n'est pas toxique aux doses usuelles.

3° Sur 3.796 sujets traités par le novarsénobenzol dissous dans une solution d'hyposulfite de soude, on a constaté 5 fois moins d'ictères, 4 fois moins de prurits, 2 fois moins d'érythrodermies, et 2 fois moins d'autres accidents, qu'avec l'emploi d'eau distillée comme solvant.

4° L'hyposulfite de soude, employé comme solvant de novarsénobenzol, agit comme préventif de certains accidents post-arsénobenzoliques.

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse*,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur
de l'Académie de Paris.
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BEINHAUER (L. G.). — *Skin reactions following the use of salvarsan in the treatment of syphilis.* (Urol and Cutan. Rev. Saint-Louis, 1924, XXVIII, p. 3 à 7.)
- BEINHAUER and PITTSBOURG. — *L'hyposulfite de soude et ses indications thérapeutiques dans la syphilis.* (The Am. J. Of. Syph., janvier 1928.)
- BINET, VERNE et ARNAUDET. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 février 1932.
- BLANC, FLURIN, HEITZ, PIERRET et SALLES. — *Les syphilitiques aux eaux minérales.* (Soc. d'Hydrologie et de Climatologie médicale de Paris, séance du 18 mars 1929, Ann. Mal. Vén., 6 juin 1929, p. 454.)
- BOUTELIER. — *Les accidents cutanés des arsénobenzènes.* (Thèse de Paris, 1921.)
- *Les cures hydrominérales sulfureuses dans le traitement des syphilitiques.* (Ann. Mal. Vén., juin 1929, p. 401.)
- CAUJOLLE. — *Les éliminations par voie biliaire.* (Thèse Alger, 1929.)
- DANY. — *L'hyposulfite de soude en thérapeutique.* (Gazette Méd. de France, 15 septembre 1932.)

- DANYSZ. — *Les causes des troubles observés après les injections de produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques.* (C. R. Acad. des Sc., 21 août 1916, p. 246.)
- *Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter.* (C. R. Acad. des Sc., 1916, p. 535.)
- *Les propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes, leurs transformations dans l'organisme.* (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1917, pp. 114 et 483.)
- DHAUSSY. — *Avantages de l'hyposulfite de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsénicaux pour les injections intra-veineuses.* (Thèse de Paris, 1930.)
- DUHOT. — *Médication anti-choc par le sérum glucosé concentré.* (Presse Médicale, 21 janvier 1922, p. 61, et Le Scalpel, 30 septembre 1922.)
- EMERY. — *Sur les causes probables des accidents imputés au salvarsan.* (Bull. Soc. de l'Int., 1912, pp. 199, 269, 457 ; 1911, p. 413, et 1913, p. 37.)
- FILLIOL. — *Contribution à l'étude des ictères para-thérapeutiques.* (Thèse Paris, 1929.)
- FLEIG. — *Sérums artificiels et médicamenteux d'application pratique.* (Gaz. des Hôp., 24 février 1912, et Bull. de l'Acad. des Sc. de Montpellier, 3 juillet 1911.)
- GATE, THIERS et CUILLERET. — *Rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie.* (Soc. de Biol. de Lyon, 16 mars 1931.)
- GATE, CUILLERET et TIRAN. — *A propos de quelques incidents constatés au cours des injections intra-veineuses*

de l'hyposulfite de soude. (Réunion dermat. de Lyon, séance du 16 février 1932.)

GENNERICH. — *Die Praxis der Salvarsan Behandlung.* (Berlin, 1912.)

GOUGEROT. — *Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arsénothérapie.* (Journ. des Prat., 7 et 14 novembre 1925.)

— *Polyintolérances aux antisypilitiques.* (Paris Médical, 6 mars 1926.)

— *La syphilis en clientèle.* (1 vol., Maloine.)

— *Les sypilitiques aux eaux minérales.* (Ann. Mal. Vén., 6 juin 1929.)

GOUGEROT et BERTILLON. — *Traitement des accidents précoces de l'arsénic par l'usage de l'éosinate de césium.* (Soc. de Derm., 9 décembre 1926.)

HOFFMANN. — *Spoetexanthème nach Salvarsan.* (Deutsche Med. Wochenschrift, 1911, p. 2057.)

HUBSCHMAN. — *Sur l'emploi des mélanges de néo-salvarsan et d'hyposulfite de soude.* (Urol. and Cutan. Rev. 34, 91-98, février 1930.)

JEANSELME et TOURAINE. — *Le traitement de la syphilis par le 606.* (J. Méd. français, p. 447.)

KABELIK. — *Hyposulfite de soude en thérapeutique.* (Ceska Dermatol., 9 janvier 1928.)

— *L'action anaphylactique du sérum au thiosulfate.* (C. R. des Soc. de Biol. 110, 397-400, 10 juin 1932.)

KAPUSCINSKI. — *La sensibilisation aux arsénobenzènes.* (Przeglad Dermat., 1929, p. 565.)

- KRITSCHESKI et L. W. DEMIDOWA. — *Le phénomène de l'hyposulfite de soude.* (Zeitschrift. f. immunitätsforsch. und exp. Therapie, pp. 303-311, 1932.)
- LACAPÈRE. — *Le traitement de la syphilis par les composés arsénicaux.* (1 vol., Masson, 1920.)
- LEBDUSKA. — *Action diurétique et cholagogue de l'hyposulfite de soude.* (C. R. Soc. de Biol., 28 août 1928, p. 1171.)
- LEREDDE. — *Sur quelques accidents produits par les injections hypocalcalines de 606.* (Soc. de Derm., 1^{re} juin 1911.)
- *Les accidents du Salvarsan, mécanisme et prophylaxie.* (Journ. des Prat., 1914, et Bull. Soc. de Derm., 1912.)
- LEVY-FRANCKELL. — *Discussion à propos des accidents des arsénobenzènes.* (Soc. de Méd. de Paris, 29 janvier 1921.)
- LOEPER, DECOURT et OLLIVIER. — *Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses.* (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1916, p. 535.)
- LOEPER. — *La thiémie normale et pathologique.* (Progrès Médical, 13 novembre 1926.)
- LUMIÈRE. — *Le problème de l'anaphylaxie.* (Doin, Paris, 1924.)
- *Prurit et floculation.* (Paris Médical, 14 juin 1930, p. 542.)
- MELANET. — *Accidents des arsénobenzènes, essai de pathogénie.* (Soc. de Méd. Paris, 25 février 1922, et 27 novembre 1920, p. 447.)

— *Quelques recherches expérimentales sur le novar.* (Soc. de Méd. Paris, 29 janvier 1921.)

MILIAN. — *L'ictère du salvarsan.* (Ann. Mal. Vén., octobre 1911, p. 728, et Bull. Soc. de Derm., 1914, p. 365.)

— *Les intolérances du 606.* (Bull. Soc. de Derm., 1912, p. 520.)

MISSIRLIU. — *Essai sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie.* (Thèse Paris, 1922.)

OBREGIA et CARNIOL. — *Sur l'élimination de l'arsénic par la bile.* (C. R. Soc. de Biol., 1915.)

OSBORNE. — *Arch. of. Dermat. and Syph.*, juillet 1928.

POMARET. — *Considérations bio-chimiques sur les arséno-thérapies de la syphilis.* (La Médecine, novembre 1920, p. 128.)

RAVAUT. — *Les accidents et les contre-indications du 606.* (Journ. Md. français, 15 octobre 1911.)

— *Sur un type spécial d'accidents survenant brusquement après la seconde injection du 606 : leurs rapports avec l'anaphylaxie.* (Soc. Méd. Hôp., 1911.)

— *Importance des traitements internes en dermatologie.* (Presse Médicale, 28 janvier 1920, p. 73.)

— *Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées.* (Rapport au II^e Congrès de Derm. et Syph. de langue franç., Strasbourg, juillet 1923.)

— *Erysipèle chronique récidivant de la jambe, datant de deux ans avec éléphantiasis.* (Bulletin Médical, N^o 4, 24 janvier 1923.)

— *Syphilis, paludisme, amibiase.* (1 vol., Masson.)

— *Accidents produits par les arsénobenzènes, essais de*

classification et de prophylaxie. (Ann. Derm. Syph., 1921.)

RAVAUT et BOCAGE. — *Le traitement du lupus érythémateux par le novarsénobenzol, les résultats, l'intolérance spéciale, la sérologie. (Ann. de Derm. et Syph., N° 12, décembre 1926.)*

RAVAUT et RABEAU. — *Dermite érysipélateuse de la joue, récidivant depuis quatre ans. Désensibilisation progressive et disparition d'accidents sous l'influence de l'hyposulfite de soude. (Bull. Médical, N° 62, 25 décembre 1920, p. 1167.)*

— *Erysipèle chronique récidivant de la jambe, datant de deux ans. Désensibilisation et disparition des poussées sous l'influence de l'hyposulfite de soude. (Bull. Méd., 27 janvier 1923.)*

RAVAUT et WEISSENBACH. — *Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique. (Gaz. des Hôp., 14 février 1911.)*

RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX. — *Erythème scarlatini-forme desquamatif post-arsénobenzolique d'origine anaphyl. (Soc. Méd. Hôp., 1923.)*

RICHOIN (L.) et BOCAGE (A.) — *De l'administration simultanée de novarsénobenzol et d'hyposulfite de soude dans le traitement de la syphilis. (Vie Médicale, 25 janvier 1934.)*

RIEBS. — *Ueber die Verarbeitung des Salvarsan und Neosalvarsan in organismus (Arch. f. Dermat., 1914, t. CXVIII, p. 757.)*

TALON. — *Les multiples emplois de l'hyposulfite de soude en syphilithérapie. (Thèse de Paris, 1931.)*

TECHOUÉYRES. — *Contribution à l'étude de la dispersion des floculants sériques par les hyposulfites alcalins.* (*Paris Médical*, 8 novembre 1930.)

TECHOUÉYRES et PILLEMENT (Mlle). — *Influence des hyposulfites de magnésium et de sodium sur les réactions sériques floculantes.* (*C. R. Soc. de Biol*, 1^{er} et 15 mars 1930, pp. 674 et 863.)

TISSIER — *De l'hypersensibilité aux préparations arsénicales et en particulier à l'arsénobenzol.* (*Soc. de Ther.*, 22 février 1911.)

WOEGTLIN, DYER et LEONARD. — *On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm.* (*Weekly Pub. Health Reports*, 1923.)

WECHSELMANN. — *Ueber die anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen salvarsan injektionen.* (*Deutsche Med. Woch.*, 1912.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Les accidents des arsénobenzènes	11
L'hyposulfite de soude	15
Les autres substances employées avant l'hyposul- fite de soude	24
Statistiques	26
Conclusions	40
Bibliographie	41

